

Telòmers, estil de vida i envelliment

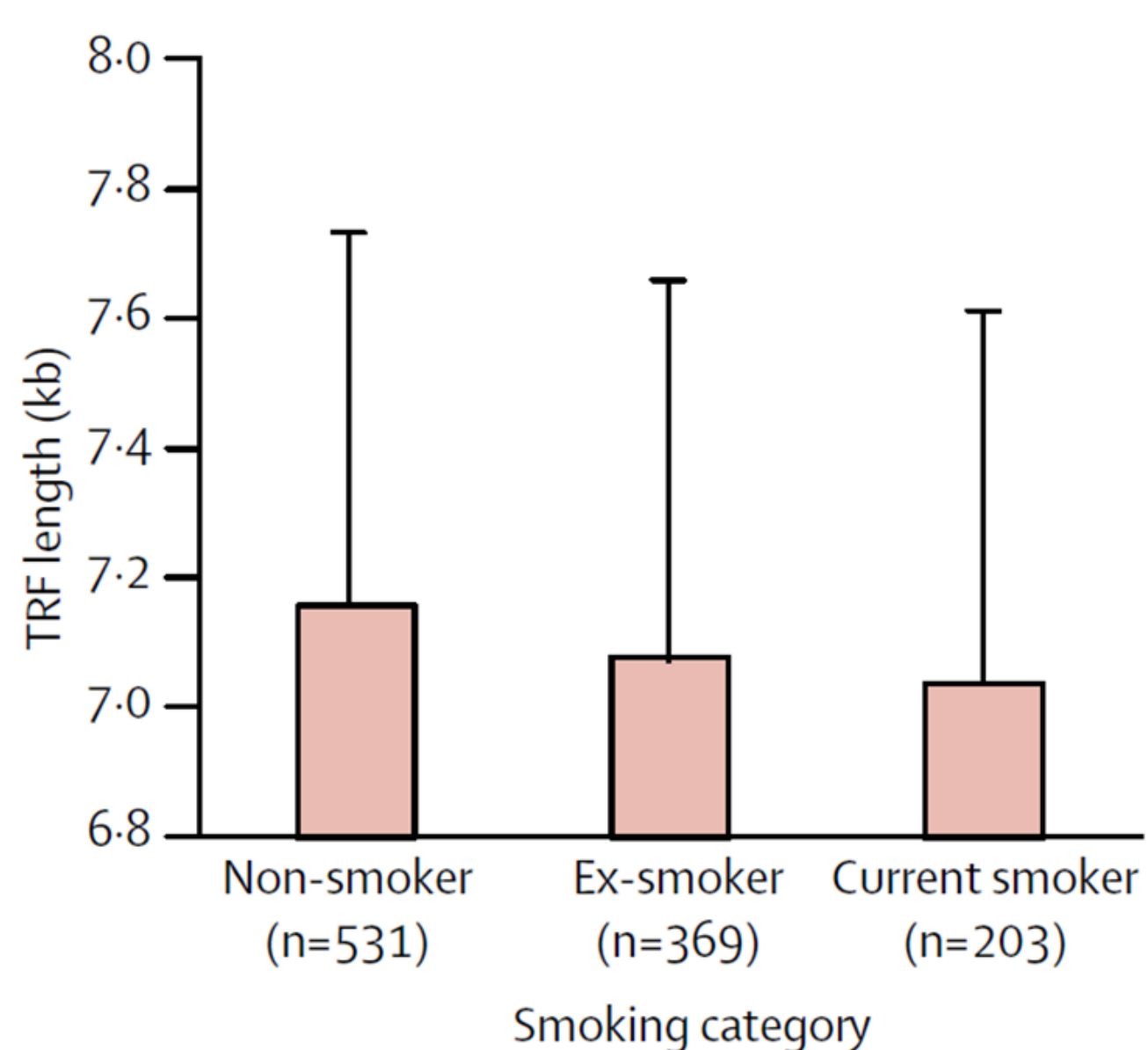
Judit Serrat Fernández

Ciències Biomèdiques. Curs 2013-2014. Universitat Autònoma de Barcelona

Introducció

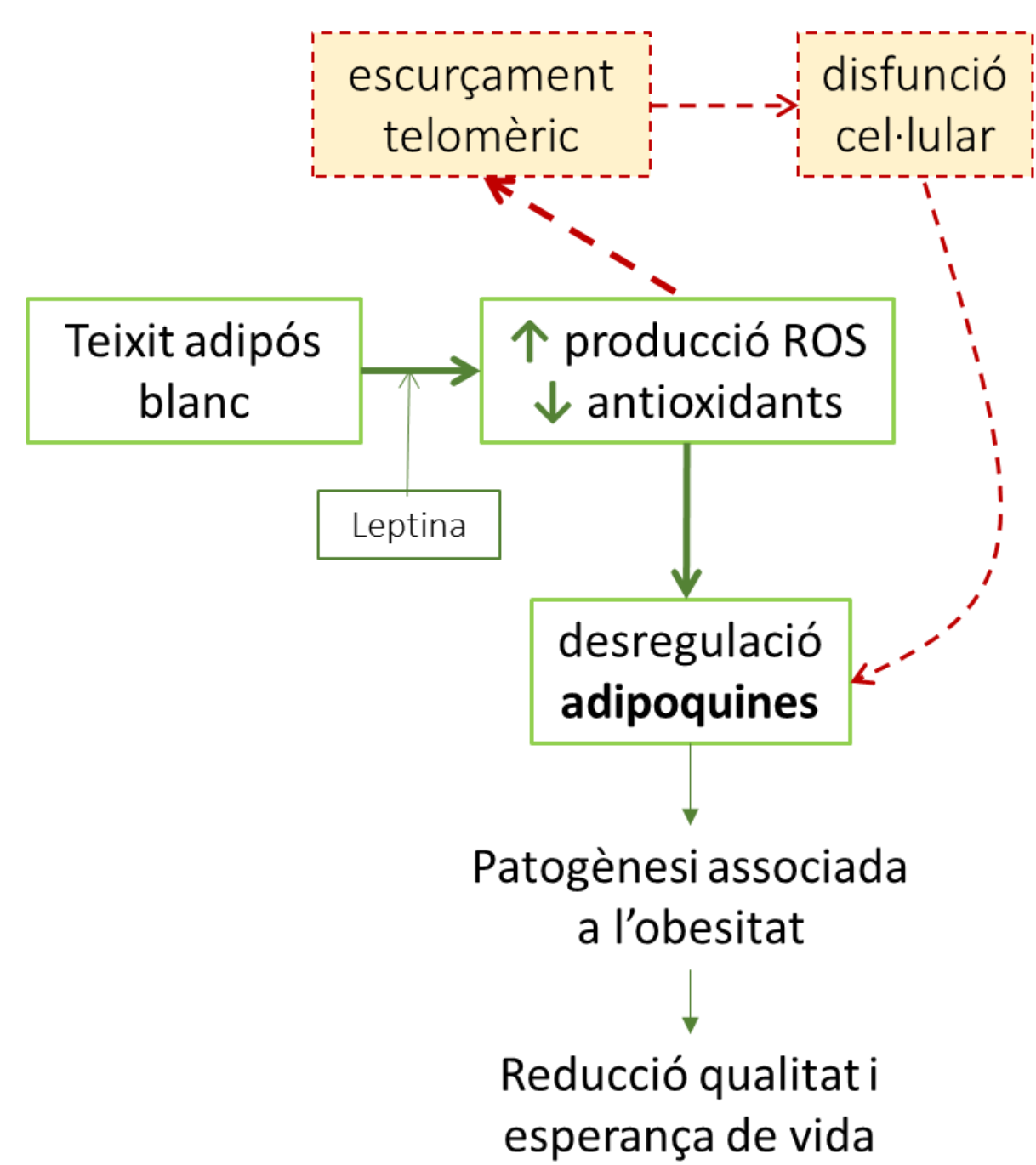
Els **telòmers** són seqüències dels finals dels cromosomes eucariotes necessàries per protegir el DNA de processos de degradació i recombinació gràcies al fet que estan associats a un seguit de proteïnes que els encaputxen, anomenades *shelterin*. En humans, els telòmers estan formats per repeticions de la seqüència **TTAGGG** i són elongats per l'enzim **telomerasa** al final de cada replicació donada la incapacitat de la DNA polimerasa d'allargar els extrems del DNA lineal, fenomen que es coneix com a "problema de la replicació terminal". El problema de la replicació terminal fa que els telòmers es vagin escurçant progressivament, de manera que la longitud telomèrica es pot interpretar com un "rellotge molecular" que representa l'edat de la cèl·lula. Quan els telòmers arriben a una longitud crítica, les seqüències extra-telomèriques es veuen afectades i la cèl·lula es torna senescent o entra en apoptosi per tal d'evitar la proliferació de cèl·lules genòmicament inestables que podrien donar lloc a un tumor. La longitud telomèrica està determinada genèticament en un 30-80%, de manera que hi ha una gran variabilitat que està determinada per factors ambientals, com ara els estils de vida.

El tabaquisme, l'obesitat, l'estrès crònic i la personalitat escurcen els telòmers

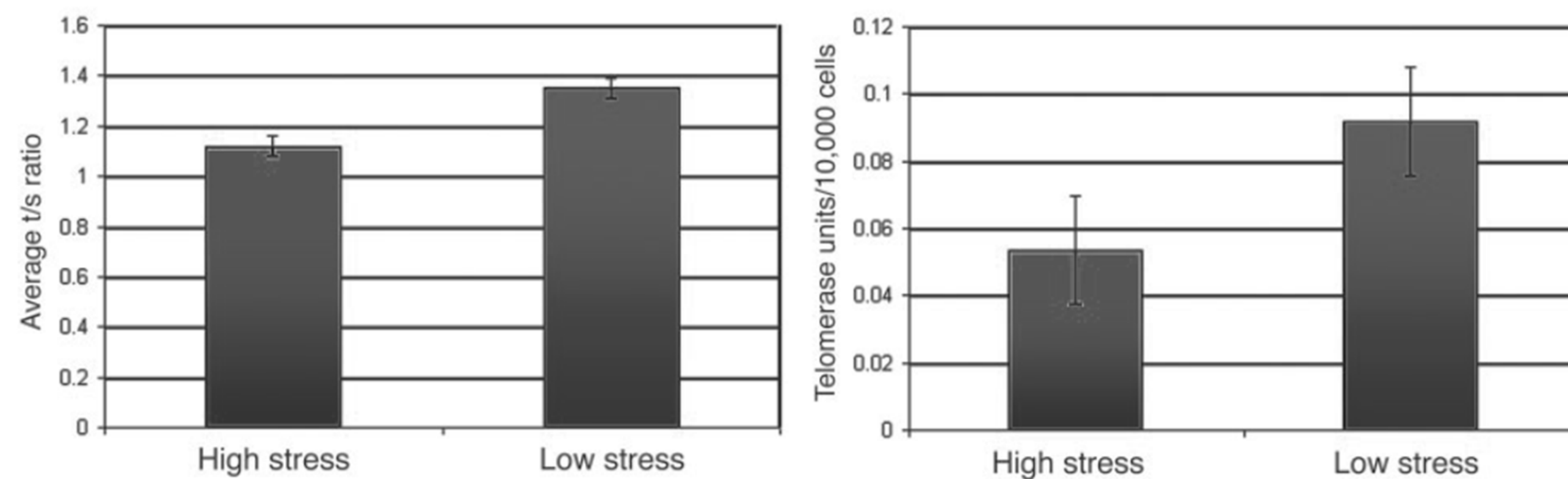


La diferència en la longitud telomèrica entre fumadors i no fumadors correspon a un envelliment addicional en fumadors de 4,6 anys.

El tabaquisme és un estat d'**estrès oxidatiu** elevat i d'**inflamació** persistents.



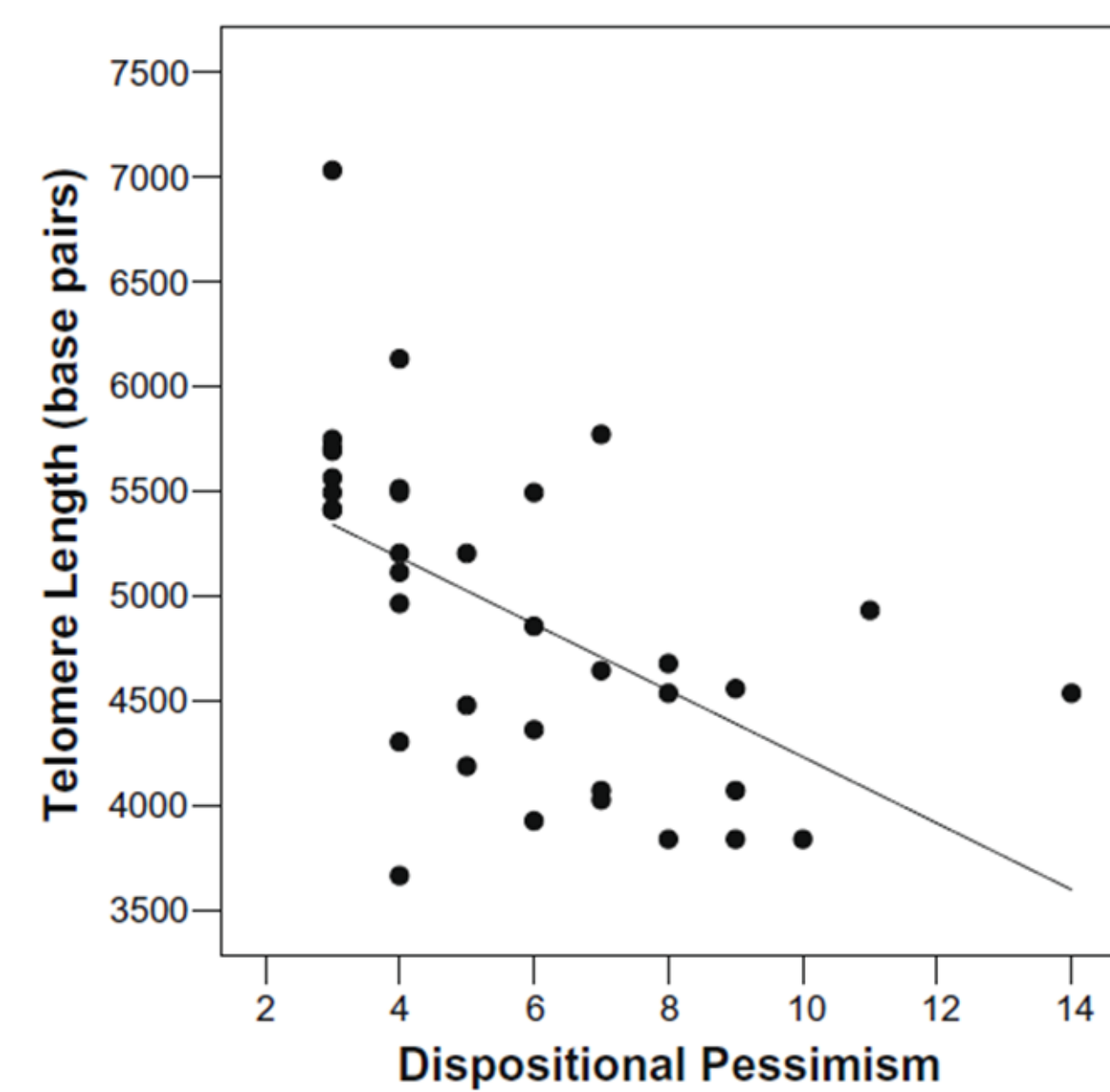
Les persones obeses tenen una **esperança de vida reduïda** i envelleixen de forma accelerada, els seus adipòcits subcutanis tenen una **longitud telomèrica inferior** i produeixen adipoquines de forma desregulada, cosa que contribueix a crear un estat general d'elevat **estrès oxidatiu** i **inflamació**.



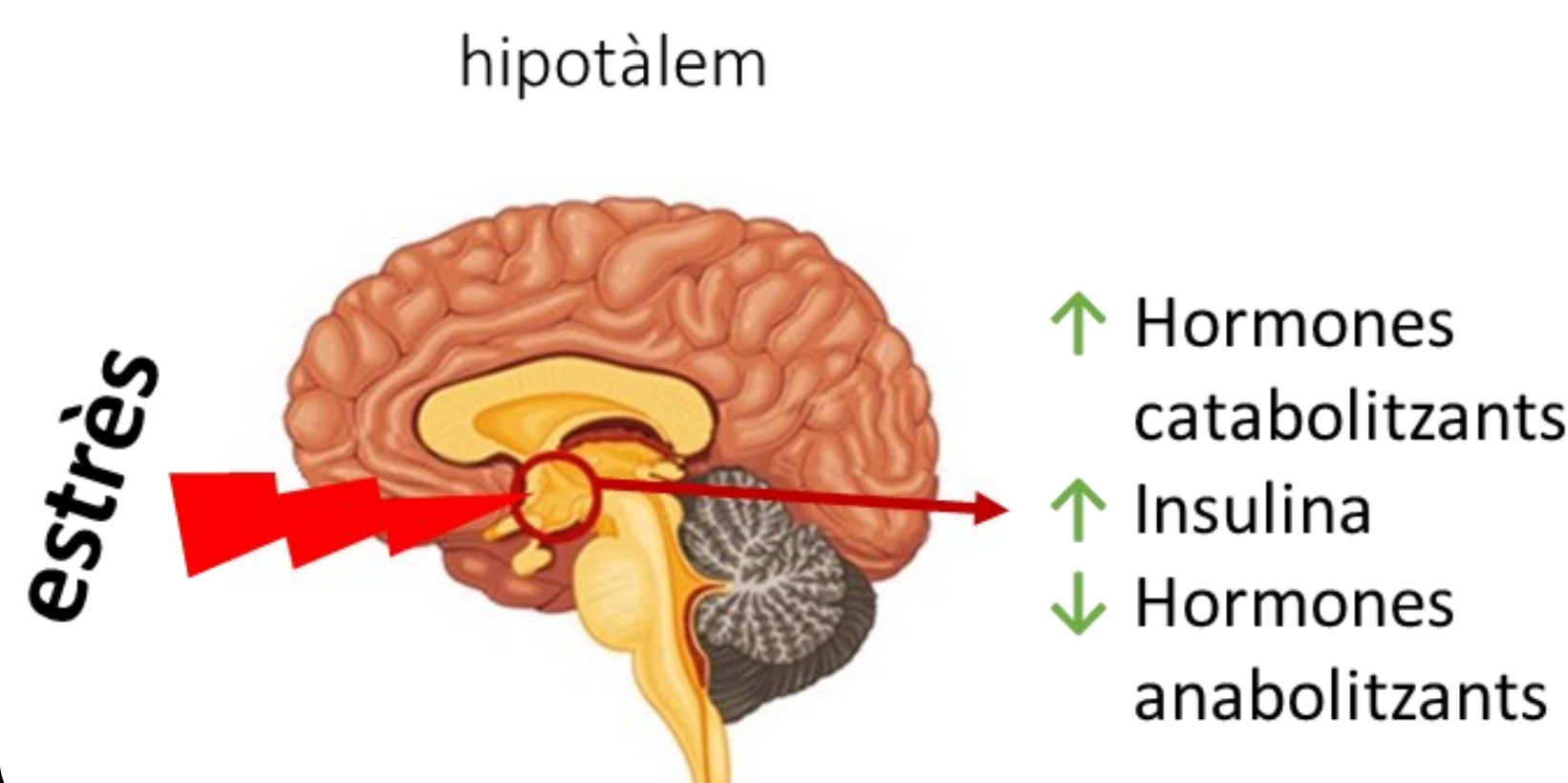
Les persones que pateixen **estrès crònic** mostren un escurçament telomèric equivalent a un envelliment addicional de 9 a 17 anys i uns nivells de **telomerasa disminuïts** respecte dels controls. A més, els **fills** de mares que van patir d'estrès crònic durant l'embaràs mostren també una longitud telomèrica reduïda.

La **personalitat** també pot produir canvis físics en les nostres cèl·lules.

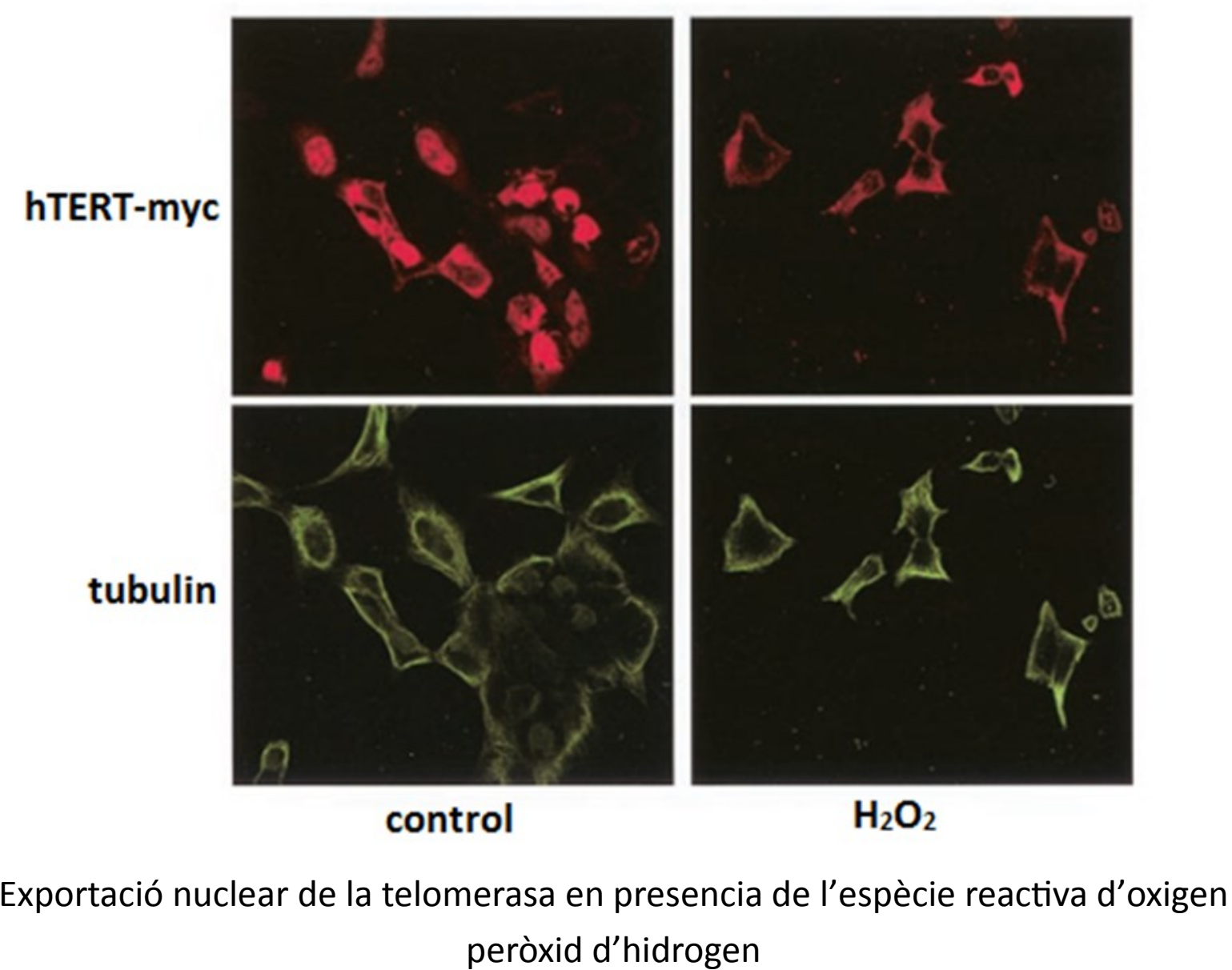
Ser pessimista produeix un escurçament telomèric equivalent a un envelliment addicional d'entre 11 i 23 anys i es correlaciona amb nivells elevats de la citoquina **proinflamatòria** IL-6. En relació a això, l'escurçament telomèric causat per l'estrès només es dona quan el grau d'estrès *percebut* és alt, independentment del nivell d'estrès real.



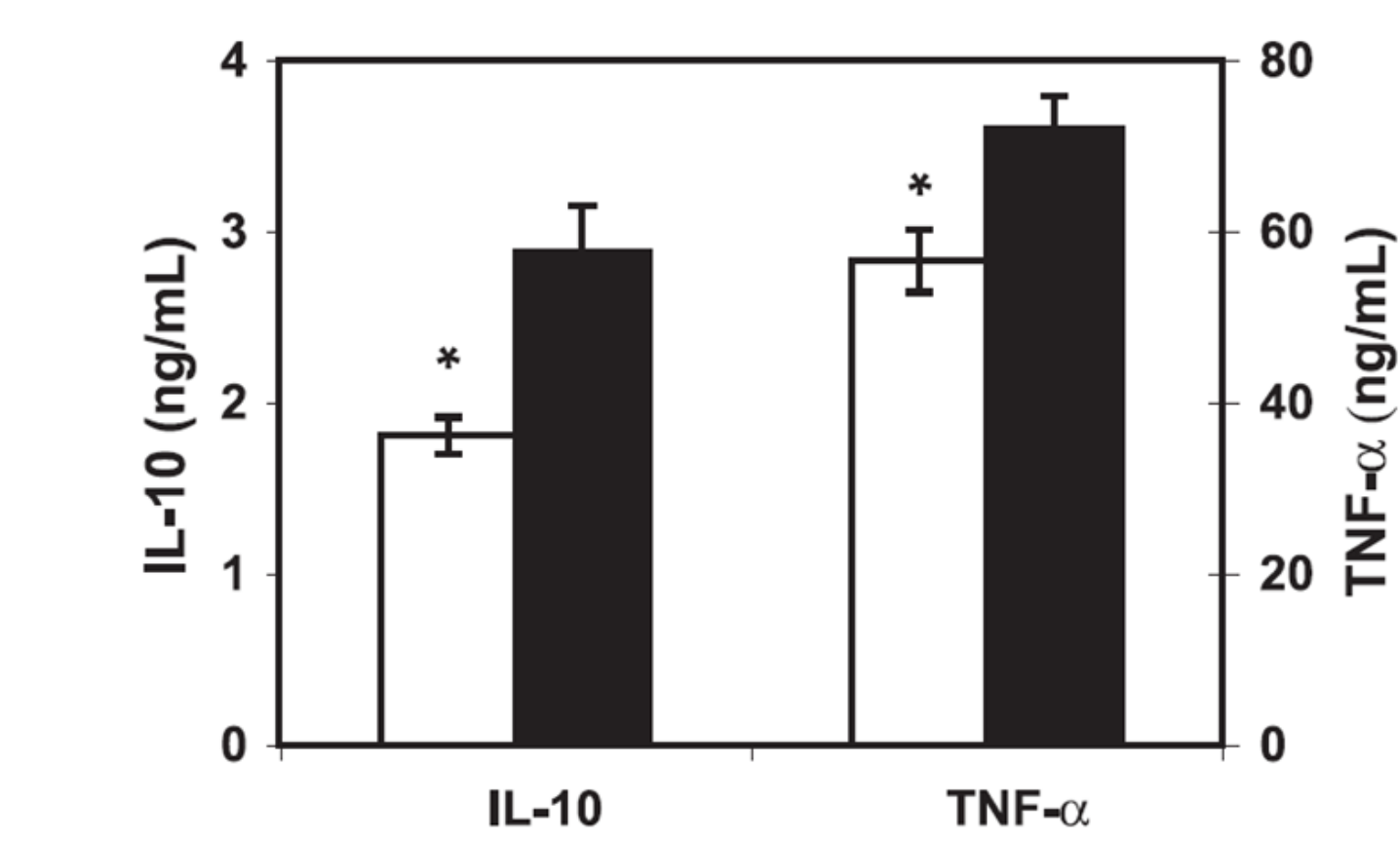
Desequilibris hormonals



Estrès oxidatiu

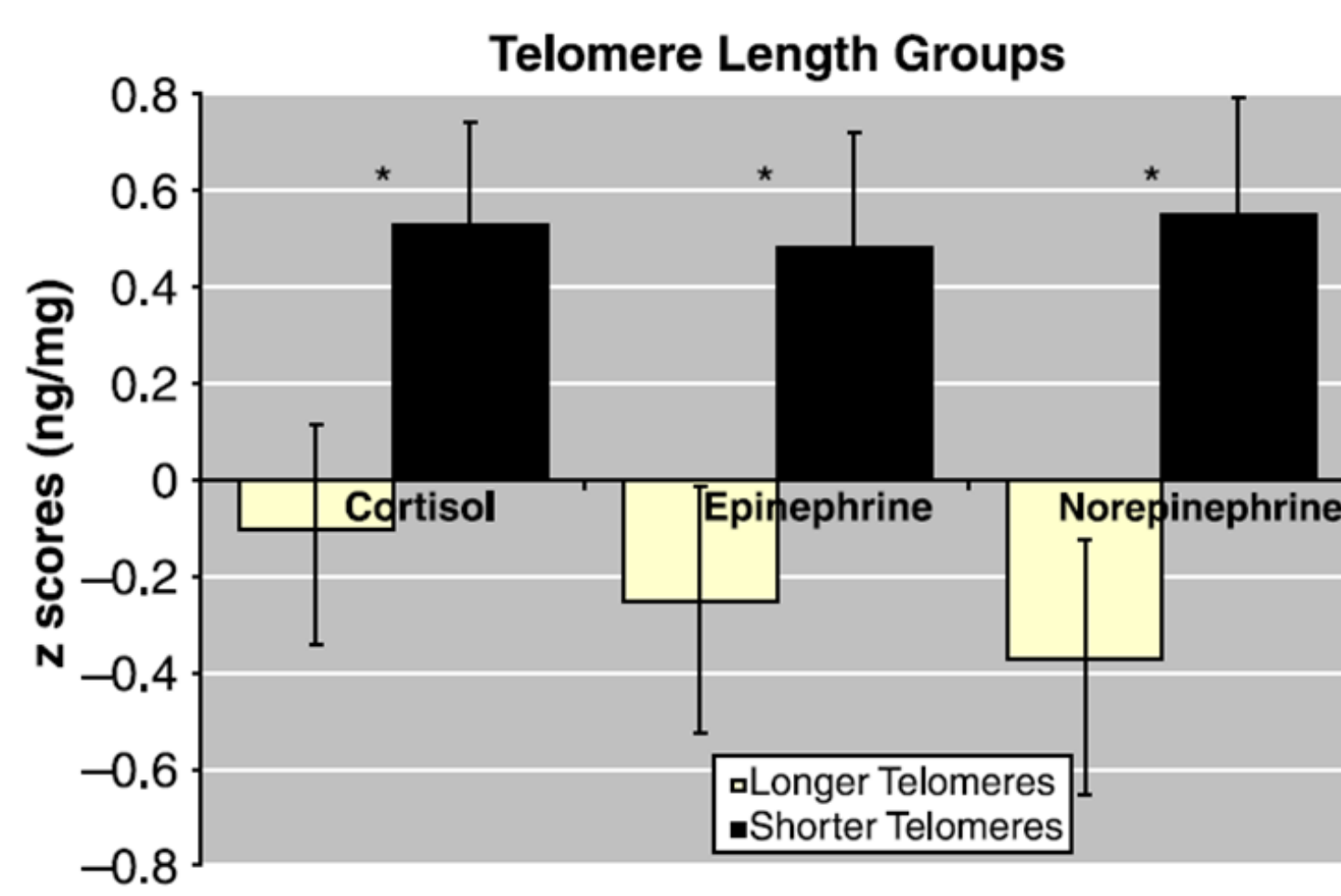


Inflamació



Secreció de citocines pro-inflamatòries per part de cèl·lules T de persones que pateixen estrès crònic (barres negres) en comparació amb controls no estressats (barres blanques)

Hormones de l'estrès



Escurçament telomèric

Senescència replicativa

L'assoliment d'una longitud telomèrica crítica condemna la cèl·lula a mort (apoptosi) o a **senescència**. Les cèl·lules senescentes **no es divideixen** i adquireixen **canvis morfològics** i a nivell d'**expressió gènica** que fan que comencin a secretar factors (metal·loproteïnes i citocines, principalment) que modifiquen el micro-ambient en què es troben, afectant així les cèl·lules que les envolten i la funció **tissular general**.

Malalties associades a l'edat

Envelliment

Observacions finals

1. L'escurçament telomèric representa el *link* entre estils de vida deleters i les malalties o l'envelliment prematur als quals es troben associats. Modificar l'estil de vida pot resultar en una reducció en la taxa d'escurçament telomèric i una millora en l'estat de salut de l'organisme.
2. Els estudis presentats en aquesta revisió són majoritàriament observacionals, en el sentit en què no delineen els mecanismes cel·lulars i moleculars exactes mitjançant el qual l'estrès oxidatiu, la inflamació, els desequilibris hormonals i les hormones de l'estrès causen l'escurçament dels telòmers. Es basen simplement en l'observació d'una correlació inversa i significativa entre ambdós factors.
3. Les mesures de la llargada telomèrica en aquests estudis es realitzen en leucòcits extrets de sang perifèrica, no mesuren la llargada telomèrica dels teixits o sistemes que realment poden causar malalties si les seves cèl·lules envelleixen de forma prematura (com per exemple els sistemes immune i cardiovascular).

Referències

- Damjanovic, A.K. *et al.* Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients. *J. Immunol.* 179, 4249-4254 (2007)
- Epel, E.S. *et al.* Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 49, 17312-17315 (2004)
- Epel, E.S. *et al.* Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors. *Psychoneuroendocrinology* 31, 277-287 (2006)
- Haendeler, J. *et al.* Hydrogen peroxide triggers nuclear export of telomerase reverse transcriptase via Src kinase family-dependent phosphorylation of tyrosine 707. *Mol. Cell. Biol.* 23, 4598-4610 (2003)
- O'Donovan, A. *et al.* Pessimism correlates with leukocyte telomere shortness and elevated interleukin-6 in post-menopausal women. *Brain Behav. Immun.* 23, 446-449 (2009)
- Ornish, D. *et al.* Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet* 14, 1112-1120 (2013)